

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-54173

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 277/56
A 01 N 43/78

識別記号

庁内整理番号

B

9164-4C
8930-4H

⑭ 公開 平成4年(1992)2月21日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全8頁)

⑮ 発明の名称 光学活性なN-インダニルチアゾールカルボン酸アミド誘導体およびこれを有効成分とする農園芸用殺菌剤

⑯ 特 願 平2-162055

⑰ 出 願 平2(1990)6月20日

⑱ 発 明 者 織 田 雅 次 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑲ 発 明 者 佐 々 木 直 子 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑳ 発 明 者 富 田 啓 文 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

㉑ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉒ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

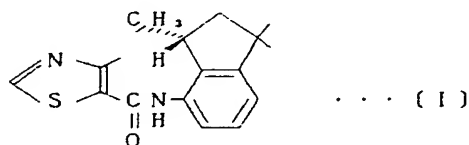
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性なN-インダニルチアゾールカルボン酸アミド誘導体およびこれを有効成分とする農園芸用殺菌剤

2. 特許請求の範囲

(1) 下記式(I)



で示される光学活性なN-インダニルチアゾールカルボン酸アミド誘導体。

(2) 請求項(1)記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする農園芸用殺菌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

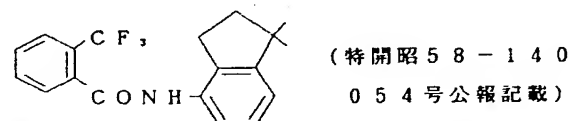
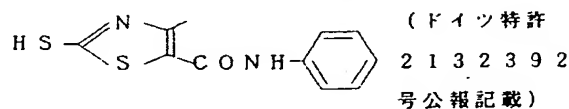
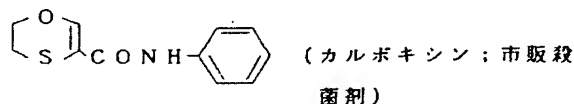
本発明は、光学活性なN-インダニルチアゾールカルボン酸アミド誘導体及びこれを有効成分とする農園芸用殺菌剤に関し、詳細にはN-〔(3

R)-1,1,3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミド及びこれを有効成分とする農園芸用殺菌剤に関するものである。

(従来の技術および発明が解決しようとする課題)

従来、ある種のカルボン酸アミド誘導体には殺菌効果等の生物活性を有することが知られている。

例えば



等の化合物が殺菌活性を有することが確認されている。しかしながら、これらの化合物は農園芸用

殺菌剤としてその効力が必ずしも十分なものとはいえなかった。

ペノミル〔メチル 1- (ブチルカルバモイル) ベンズイミダゾール-2-イルカーバメート〕やチオファネートメチル〔1, 2-ビス (3-メトキシカルボニル-2-チオウレイド) ベンゼン〕などのベンズイミダゾール・チオファネート系殺菌剤は、農園芸作物に寄生する種々の病原菌に対し優れた防除効果を示し、1970年代より農園芸用殺菌剤として広く一般に使用されてきた。ところがこれらの殺菌剤に耐性を示す病原菌 (以下「薬剤耐性菌」と称す。) が蔓延するに至り、事実上使用し得ない状況がおこってきた。

プロシミドン〔N- (3, 5-ジクロロフェニル)-1, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 2-ジカルボキシイミド〕などの環状イミド殺菌剤は、かかる薬剤耐性の灰色かび病菌に活性を示したことから、これに代わって広く使用されることとなったが、近年かかる環状イミド系殺菌剤にも耐性を示す病原菌が蔓延し、事実上、使用し得な

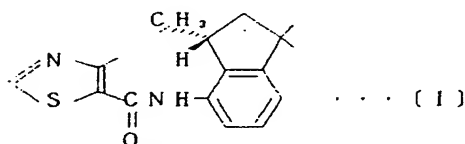
い状況もしばしば起るようになってきた。

特開昭58-126856号公報等に記載のN-フェニルカーバメート系化合物は、かかる耐性菌に対し高い活性を示すことが報告されている。しかしながら、N-フェニルカーバメート系化合物は、薬剤感受性菌には全く効果を示さないことから、単独で使用できない場合がある等の問題を有していた。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記問題点に鑑み先に特定のN-インダニルカルボン酸アミド誘導体が優れた殺菌活性を有することを見出したが (特開平1-34962号公報及び特願昭63-23513号公報)、これらの化合物につき更に鋭意検討した結果、薬剤感受性菌にも、薬剤耐性菌にも強い殺菌効果を有する化合物を見出し本発明を完成するに至った。

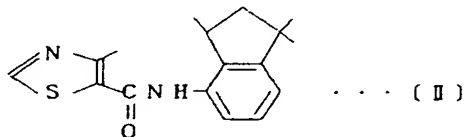
すなわち本発明は、下記式〔I〕



で示される光学活性なN-インダニルチアゾールカルボン酸アミド誘導体 (以下、「本発明化合物」と称する。) およびこれを有効成分として含有する農園芸用殺菌剤を提供するものである。

以下、本発明につき詳細に説明する。

本発明化合物は、新規化合物であり、例えば、下記式〔II〕

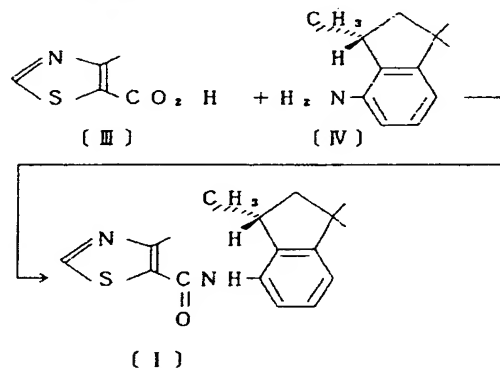


で示されるN- (1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル)-カルボン酸アミドを光学異性体分離用カラムを用いて光学分割することにより得ることができる。

なお、上記式〔II〕で示される化合物は特開昭

2-175号に記載の方法に準じて容易に製造することができる。

また本発明化合物は下記反応式に従って製造することも可能である。



上記反応式は、式〔III〕で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、式〔IV〕で示される (3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンとを反応に不活性な溶媒の存在下、または非存在下反応させることにより行なわれる。

反応に使用される式〔III〕で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体は、式〔IV〕で示され

る(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンに対して0.5~1.5当量、好ましくは0.9~1.1等量の範囲で使用される。この反応は-70℃から使用する溶媒の沸点まで、好ましくは-40℃から溶媒の沸点までの温度範囲で行なうことができる。

式〔Ⅲ〕で示されるカルボン酸、またはその反応性誘導体の例としては、対応するカルボン酸、酸無水物、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、あるいはカルボン酸エステル類などを挙げるができる。

反応に使用する溶媒の例としては、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；四塩化炭素、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソンのエーテル類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水等の極性溶媒などが挙げられる。

本反応を円滑に進行させるために、式〔Ⅲ〕で

示されるカルボン酸、またはその反応性誘導体の種類に応じて適当な反応助剤を使用することができる。

反応助剤の例としては、式〔Ⅲ〕としてカルボン酸を用いる場合には、エトキシアセチレン、ジシクロヘキシルカルボジイミド、五酸化リンのような脱水剤を、酸無水物を用いる場合にはN-メチルモルホリンやトリエチルアミンのような3級アミン；ピリジン、ピコリン、N, N-ジエチルアニリンのような芳香族塩基を、酸ハロゲン化物を使用する場合にはトリエチルアミンのような3級アミン；ピリジン、ピコリンのような芳香族塩基；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物；もしくはナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラート類を、またカルボン酸エステル類を使用する場合にはナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラート類などを用いることができる。

これら反応助剤は、式〔Ⅳ〕で示される(3R)

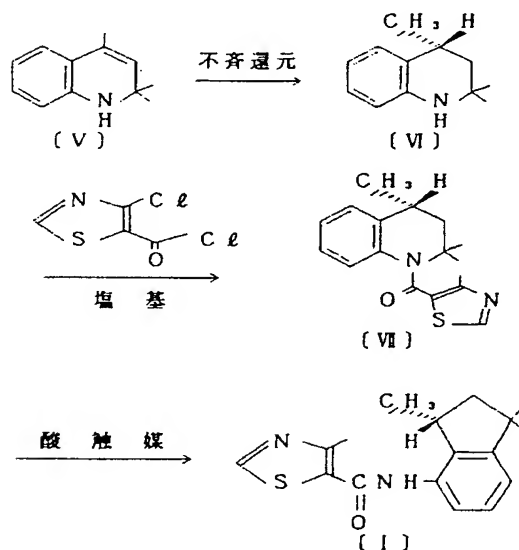
-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンに対して通常0.01~2.0当量、好ましくは0.9~1.1当量用いることができる。

なお、式〔Ⅳ〕で示される(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンは以下の方法により得ることができる。

i) 1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンを光学活性なカルボン酸を用いて光学分割する方法。

ii) 1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンを光学分割カラムを用いて光学分割する方法。

更に、本発明化合物は、下記反応式に従って製造することも可能である。



上記反応は、式〔Ⅴ〕で示される化合物を不斉還元後、塩基(式〔Ⅵ〕で示される化合物に対し通常0.01~2.0当量、好ましくは0.9~1.1当量)の存在下反応させて得た式〔Ⅶ〕で示される1-アシル-(4R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 2, 4-トリメチルキノリン誘導体を

酸触媒の存在下、 -40°C ～ 200°C 好ましくは 0°C ～ 150°C で転位させることにより行なわれる。

酸触媒の例としては、硫酸、リン酸、ポリリン酸およびルイス酸などが挙げられ、その量は式〔Ⅶ〕で示されるアシルテトラヒドロキノリン誘導体に対して0.001当量から大過剰まで用いることができる。

かくして得られる本発明化合物は、いずれも新規であり優れた殺菌活性を有している。特に各種植物の病害菌に対して優れた防除力を有し農園芸用殺菌剤として有用である。

本発明化合物を農園芸用殺菌剤として使用するに当っては、この化合物をそのまま使用してもよいが、有効成分の施用場面での分散を有効にするため、常法に従い補助剤を添加し、乳剤、水和剤、粉剤等の形で使用するのが好ましい。

本発明農園芸用殺菌剤における補助剤の1つである溶剤としては、例えば水、アルコール類（メチルアルコール、エチルアルコール、エチレンジ

リコール等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等）、エーテル類（エチルエーテル、ジオキサン、セロソルブ類等）、脂肪族炭化水素類（ケロシン、灯油、燃料油等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、ソルベントナフサ、メチルナフタレン等）、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロエタン、トリクロロベンゼン、四塩化炭素等）、酸アミド類（ジメチルホルムアミド等）、エステル類（酢酸エチル、酢酸ブチル、脂肪酸のグリセリンエステル等）、ニトリル類（アセトニトリル等）などが適当であり、これらの1種または2種以上の混合物が使用される。

また、増量剤としては、カオリン、ベントナイト等の粘土類、タルク、葉ろう石等のタルク類、珪藻土、ホワイトカーボン等の酸化物等の鉱物性粉末とダイズ粉、カルボキシメチルセルロース（CMC）等の植物性粉末等が適当であり、これらの1種または2種以上の混合物が使用される。

また、界面活性剤を展着剤、分散剤、乳化剤、

浸透剤として使用してもよい。その界面活性剤としては、例えば非イオン系界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等）、カチオン系界面活性剤（アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、アルキルピリジニウムクロライド等）、アニオン系界面活性剤（アルキルベンゼンスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、高級アルコール硫酸塩）、両性系界面活性剤（アルキルジメチルベタイン、ドデシルアミノエチルグリシン等）などが挙げられる。

これらの界面活性剤は、用途に応じて1種または2種以上の混合物として使用される。

本発明農園芸用殺菌剤を施用するにあたり、乳剤の形で使用する場合には、本発明化合物10～50部、溶剤10～80部と界面活性剤3～20部を適当な割合に混合したものを原液とし、使用に際して水で所定濃度に希釈し、これを散布等の方法によって施用する。

また水和剤の形で使用する場合には、本発明化

合物5～80部および増量剤10～90部と界面活性剤1～20部を適当な割合に混合し該混合物を乳剤の場合と同様に水等で希釈して使用する。

また粉剤の形で使用する場合には、通常、本発明化合物1～5部をカオリン、ベントナイト、タルク等の増量剤95～99部と均一に混合したものを使用する。

また本発明農園芸用殺菌剤は、本有効成分の殺菌効果を阻害することのない他の活性成分、例えば殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤等と混合して使用することもできる。

本発明農園芸用殺菌剤の施用方法は、茎葉散布および水面施用のいずれも好適に適用できる。茎葉散布の場合は、通常、乳剤または水和剤を10～1000ppm含む様に水で希釈し、これを10アール当り10～500ℓ施用すればよい。

〔実施例〕

次に本発明を実施例をあげて更に具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

なお以下、「部」は「重量部」を示す。また、製造例で合成した本発明化合物はいずれも元素分析、IRスペクトル、NMRスペクトル及びX線回折等によりその構造を確認した。

また、光学純度は、光学異性体分離用HPLCを用い、算出した。

製造例1 N-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミドの合成

1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダン(233g)、 ℓ -酒石酸(100g)をメタノール(200ml)中に溶かし、2時間加熱還流させた。室温まで放冷し、析出した塩を濾取した。この塩をメタノールでさらに3回再結晶した。得られた塩を水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、エーテル抽出、濃縮して、(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダン(40g, 光学純度96%, $[\alpha]_D^{25} = -33.4^\circ$ (CHCl₃, Cl.21))を得た。

ロフェニルアミド化して得た結晶についてX線結晶構造解析を行った。その結果絶対立体配置はR体であることが明らかとなった。

〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダニル〕-4-クロロフェニルアミドの物性

m. p. 158.5-159.5℃

$[\alpha]_D^{25} = -34.7^\circ$ (CHCl₃, C=1.02)

製造例2 N-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミドの合成

N-〔(1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミド〕をキラルセルOD光学異性体分離用カラムを用い、移動相(ヘキサン:イソプロパノール=9:1)により両鏡像体に分離した。目的とするN-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボ

ンの(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダン(18g, 光学純度96%)、トリエチルアミン(30.4g)の酢酸エチル(200ml)溶液に氷冷下、4-メチルチアゾール-5-カルボン酸クロライド(20.0g)を加え、室温で一晩反応させた。得られた反応液に水、酢酸エチルを加え分液し、有機相を食塩水で洗浄、芒硝乾燥して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することによりN-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチルインダン-4-イル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミド(22.6g, 光学純度96%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -48.4^\circ$ (CHCl₃, C=1.08)

このN-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミドは不定形固体であり、結晶化が困難であったため、先に得た(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンを4-クロ

ロフェニルアミドは後出ピークとして溶出し、以下の比施光度を示した。

$[\alpha]_D^{25} = -50.4^\circ$ (CHCl₃, C=0.98, 光学純度100%)

製剤例1

N-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミドを20部、珪藻土75部、アルキルベンゼンスルホン酸を主成分とする界面活性剤5部を均一に粉砕混合して水和剤を得た。

製剤例2

N-〔(3R)-1, 1, 3-トリメチル-4-インダニル〕-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸アミドを40部、ホワイトカーボン10部、珪藻土47部、“ソルボール”5039(東邦化学工業株式会社商標、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテルスルホネートを主成分とする界面活性剤)3部を均一に粉砕混合して水和剤を得た。

次に試験例を挙げて本発明化合物の農園芸用殺

菌剤としての有用性を明らかにする。

なお、以下の試験例中の供試化合物Noは、本発明化合物に関しては表-1に、比較対照化合物に関しては表-2に記した化合物Noにそれぞれ対応する。

表-1

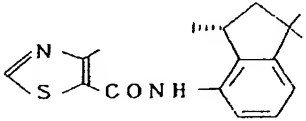
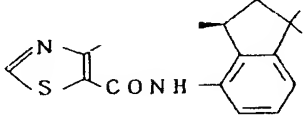

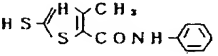

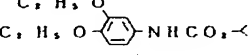
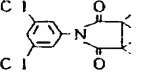
| 化合物番号 | 化 学 構 造 式 | 備 考 |
|-------|---|-----|
| 1 |  | R 体 |
| 2 |  | S 体 |

表-2

| 化合物記号 | 化 学 構 造 式 | 備 考 |
|-------|---|--------------------------|
| A |  | カルボキシシン 市販殺菌剤 |
| B |  | DE2132392号 公報記載化合物 |
| C |  | 特開昭58-140054号 公報記載化合物 |
| D |  | 特開昭58-126856号 公報記載化合物 |
| E |  | プロシミドン 市販殺菌剤 |

試験例1 薬剤感受性のキュウリ灰色かび病防除 効果試験

径6cmのポットに育苗した子葉期のキュウリ（品種：四葉）に表-1および表-2に示される化合物を製剤例1と同様にして調製した水和剤を水で所定濃度に希釈して1ポット当たり10mlの割合で茎葉散布した。薬剤風乾後、薬剤感受性の灰色かび病菌（ボトリティス・シネリア *Botrytis cinerea*）を噴霧接種し、接種後4日間、23℃の温室に保った後発病状態を調査した。調査方法は下記の方法によった。すなわち発病度は調査葉の発病面積歩合を求めて、その程度に応じて0、1、3、5の指数に分類し各発病指数に対応する葉数 n_0 、 n_1 、 n_3 、 n_5 を調査し、次式に算出した。（ n は調査全葉数）

| 発病指数 | 発 病 面 積 歩 合 |
|------|---------------|
| 0 | 無 発 病 |
| 1 | 葉面積の1/4程度まで発病 |
| 3 | " 1/4 ~ 1/2 " |
| 5 | " 1/2 以上発病 |

$$\text{発病度} = \frac{0 \times n_0 + 1 \times n_1 + 3 \times n_3 + 5 \times n_5}{n}$$

防除値は次の式より算出した。

$$\text{防除値}(\%) = \frac{\begin{array}{c} \text{(無処理区の発病度)} \\ - \text{(処理区の発病度)} \end{array}}{\text{(無処理区の発病度)}} \times 100$$

結果を表-3に示す。

表-3

| 供試化合物No | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値(%) |
|---------|-----------------|--------|
| 1 | 20 | 100 |
| 2 | 20 | 0 |
| A | 500 | 0 |
| B | 500 | 0 |
| C | 500 | 0 |
| D | 500 | 0 |

試験例2 薬剤耐性のキュウリ灰色かび病防除効果試験

径6cmのポットに育苗した子葉期のキュウリ
(品種:四葉)に製剤例1と同様にして調製した水和剤を水で所定濃度に希釈して1ポット当たり1

結果を表-4に示す。

表-4

| 供試化合物No | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値(%) |
|---------|-----------------|--------|
| 1 | 20 | 100 |
| 2 | 20 | 0 |
| A | 500 | 0 |
| B | 500 | 0 |
| C | 500 | 0 |
| E | 500 | 0 |

試験例3 稲紋枯病防除効果試験

径6cmのポットに育苗した3~4葉期の稲(品種:日本晴)に製剤例1と同様にして調製した水和剤を水で所定濃度に希釈して1ポット当たり10mlの割合で茎葉散布した。葉液風乾後、YG培地で培養した紋枯病菌リゾクトニア・ソラニ(*Rhizoctonia solani*)の菌系懸濁液を噴霧接種し、29℃の温室に40時間保った後、温室内水槽中に3日間放置し、現れてくる病斑の発病度合を測定して下記の式により

0mlの割合で茎葉散布した。葉液風乾後、薬剤耐性の灰色かび病菌(*Botrytis cinerea*)を噴霧接種し、接種後4日間、23℃の温室に保った後発病状態を調査した。調査方法は下記の方法によった。すなわち発病度は調査葉の発病面積歩合を求めて、その程度に応じて0、1、3、5の指数に分類し各発病指数に対応する葉数 n_0 、 n_1 、 n_3 、 n_5 を調査し、次式より算出した。(nは調査全葉数)

| 発病指数 | 発病面積歩合 |
|------|---------------|
| 0 | 無発病 |
| 1 | 葉面積の1/4程度まで発病 |
| 3 | " 1/4~1/2 " |
| 5 | " 1/2以上発病 |

$$\text{発病度} = \frac{0 \times n_0 + 1 \times n_1 + 3 \times n_3 + 5 \times n_5}{n}$$

防除値は次の式より算出した。

$$\text{防除値}(\%) = \frac{\begin{array}{c} \text{(無処理区の発病度)} \\ - \text{(処理区の発病度)} \end{array}}{\text{(無処理区の発病度)}} \times 100$$

防除値を算出した。結果は表-5に示す。

防除値(%) =

$$\frac{\begin{array}{c} \text{(無処理区1葉当りの発病指数)} \\ - \text{(処理区1葉当りの発病指数)} \end{array}}{\text{(無処理区1葉当りの発病指数)}} \times 100$$

表-5

| 供試化合物No | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値(%) |
|---------|-----------------|--------|
| 1 | 50 | 100 |
| 2 | 50 | 60 |

試験例4 コムギ赤さび病防除効果試験

径6cmのポットに育苗した1~2葉期のコムギ(品種:農林61号)に試験例1と同様にして調製した水和剤を水で所定濃度に希釈して、1ポット当たり10mlの割合で茎葉散布した。

葉液風乾後、コムギ赤さび病菌(ブシニア・レコンディタ *Puccinia recondita*)に罹病したコムギを摩砕して得た胞子懸濁液を噴霧接種し、22℃の温室に15時間保った後、温室内水槽中に7日間放置した。

評価は、各葉の病斑面積比率を査定し下記の式

により防除価を算出した。

結果は表-6に示す。

防除価(%) =

$$\frac{(\text{無処理区の平均病斑面積比率}) - (\text{処理区の平均病斑面積比率})}{(\text{無処理区の平均病斑面積比率})} \times 100$$

表-6

| 供試化合物No. | 有効成分濃度 (ppm) | 防除価(%) |
|----------|-----------------|--------|
| 1 | 50 | 100 |
| 2 | 50 | 72 |

(発明の効果)

本発明化合物は新規であり優れた殺菌活性を有している。例えば稲の紋枯病(Rhizoctonia Solani)、麦類の各種さび病(Puccinia recondita)、雪腐病(Typhula incarnate、T. isnikariensis)、芝、牧草等の葉腐病(Rhizoctonia Solani)、各種作物の灰色かび病(Botrytis cinerea)、稲のいもち病(Pyricu

laria oryzae)や各種作物のうどんこ病(Erysiphe graminis)や各種作物の菌核病(Sclerotinia sclerotiorum)などに対して、強力な殺菌効力を有する。中でも灰色かび病に対してはベンズイミダゾール・チオファネート系殺菌剤や環状イミド系殺菌剤に感受性の菌に対しても、耐性を示す菌に対しても極めて高い活性を有しており、農園芸用殺菌剤として有用である。

また、本発明化合物は、植物に対して浸透性を有するにもかかわらず、植物に対する害作用はほとんど認められず、また人畜あるいは魚類に対する毒性も低いため、植物病害防除にとって極めて有用である。

出願人 三菱化成株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

(ほか1名)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) publication of patent applications (A)

(11) Patent application public presentation

Heisei 4-54173

(43) Public presentation

February 21, Heisei 4 (1992)

(54) The name of invention

The disinfectant for plantation arts which makes an active ingredient optical activity N-indanylthiazole carboxylic amide derivative and this

(21) Application for patent

Heisei 2-162055

(22) Application

June 20, Heisei 2 (1990)

(72) Inventor

Masaji Oda

(72) Inventor

Naoko Sasaki

(72) Inventor

Takafumi Tomita

(71) Applicant

Mitsubishi Kasei Corp.

Specification

1. Name of Invention

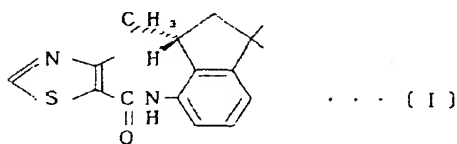
The disinfectant for plantation arts which makes an active ingredient optical activity N-indanylthiazole carboxylic amide derivative and this

2. Claim

(1)

Optical activity N-indanylthiazole carboxylic amide derivative shown by the following formula

(I).



(2)

The disinfectant for plantation arts characterized by containing a compound given in a claim (1) as an active ingredient.

3. Detailed Explanation of Invention

[Field of the Invention]

This invention relates to the disinfectant for plantation arts which makes an active ingredient optical activity N- indanylthiazole carboxylic amide derivative and this.

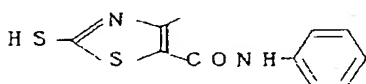
[Conventional technology and conventional Object of the Invention]

Having living thing activities, such as a bactericidal effect, in a certain kind of carboxylic amide derivative conventionally is known.

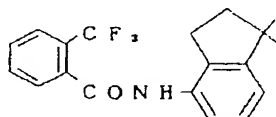
For example, it is checked that the following compound etc. has sterilization activity.



(carboxin; commercial disinfectant)



(German patent No. 2132392 official report publication)



(Provisional-Publication-No. 58-No. 140054 official report statement)

However, these compounds were used as the disinfectant for plantation arts, and were not necessarily able to say the effect with sufficient thing.

benzimidazole thiophanate system disinfectants, such as benomyl [methyl 1- (butylcarbamoyl) benzimidazole -2-yl carbamate] and thiophanate-methyl [1 and 2- screw (3- Methoxycarbonyl -2- thioureido) benzene]

However, the situation which the disease germ (the following "drug resistance bacterium" is called) which shows tolerance to these disinfectants comes to spread, and cannot be used as a matter of fact has started.

Since annular imide disinfectants, such as procymidone [N-(3, 5- dichlorophenyl) -1, 2- dimethyl cyclo pro NOMAN -1, and 2- dicarboxyimide], showed activity to gray mold disease bacteria of this drug resistance, they will be widely used instead of this, but

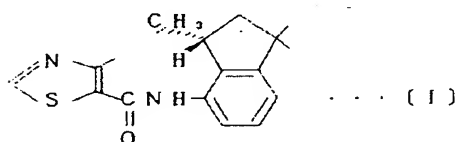
It is reported that N- phenylcarbamate system compound of a publication shows high activity to a Provisional-Publication-No. 58-No. 126856 official report etc. to this resistant bacteria.

However, since N- phenylcarbamate system compound did not show an effect at all to a medicine susceptibility bacillus, it had problems -- it may be unable to be used independently.

[The means for solving a subject]

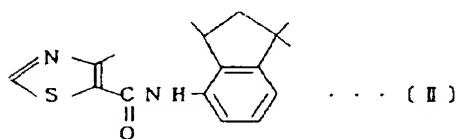
Although these inventors found out having the sterilization activity in which specific N- indanyl carboxylic amide derivative was excellent previously in view of the above-mentioned problem (a provisional-publication-of-a-patent Heisei 1-No. 34962 official report and Japanese-Patent-Application-No. 63-No. 23513 official report), per these compounds and also as a result of carrying out examination whole heartedly, they find out the compound which has the sterilization effect strong against a medicine susceptibility bacillus and a drug resistance bacterium, and came to complete this invention.

That is, this invention offers the disinfectant for plantation arts which contains optical activity N-indanyltriazole carboxylic amide derivative ("this invention compound" is called hereafter) and this which are shown by the following formula (I) as an active ingredient.



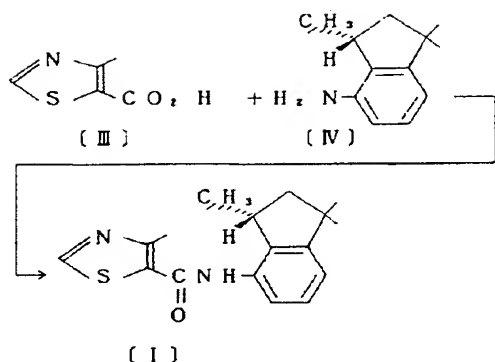
Hereafter, it explains to details per this invention.

This invention compound can obtain the N-(1, 1, 3- trimethyl -4- indanyl) - carboxylic amide which is a new molecular entity, for example, is shown by the following formula (II) by carrying out optical division using the column for optical isomer separation.



In addition, the compound shown by the above-mentioned formula (II) can be easily manufactured [Provisional Publication No. / 2-No. 175] according to the method of a publication.

Moreover, this invention compound can also be manufactured according to the following equation.



- indicated to be the carboxylic acid in which the above-mentioned equation is shown by the formula [III], or its reactant derivative by the formula [IV] (3R) -- it is carried out by making out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in react under existence of a solvent inactive for a reaction, or nonexistence.

- the carboxylic acid shown by formula [III] used for a reaction or its reactant derivative is indicated to be by formula [IV] (3R) -- it is used to out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in by 0.5-1.5Eq and desirable range of 0.9-1.1 equivalent amount.

To the boiling point of the solvent used from -70DEGC, this reaction can be preferably performed in the temperature range from -40DEGC to the boiling point of a solvent.

As an example of the carboxylic acid shown by the formula [III], or its reactant derivative, acid halogenation things, such as corresponding carboxylic acid, an acid anhydride, and an acid chloride, or carboxylate ester can be mentioned.

As the example of the solvent used for a reaction,
 Aromatic hydrocarbon, such as benzene and toluene;
 Halogenated hydrocarbon, such as a carbon tetrachloride and chloroform;
 Perfume fellows halogenated hydrocarbon, such as chloro benzene;
 Ether, such as diethyl ether, a tetra-hydrofuran, and dioxane;
 Ester, such as ethyl acetate;
 Attribute solvents, such as dimethyl sulfoxide, dimethylform amide, and water, etc. are mentioned.

In order to advance this reaction smoothly, suitable reaction aid can be used according to the kind of the carboxylic acid shown by the formula [III], or its reactant derivative.

It is a dehydrator like [when using carboxylic acid as formula [III]] ethoxy acetylene, dicyclohexylcarbodiimide, and 5 oxidization Lynn as an example of a reaction auxiliary agent,
 The 3rd class amine like [when using an acid anhydride] N- methylmorpholine or triethyl amine;
 an aromatic series base like pyridine, pico Lynn, N, and N- diethyl aniline,
 The 3rd class amine like [when using an acid halogenation thing] triethylamine; alkaline metal alcoholate, such as alkaline metal hydrogenation thing [, such as perfume fellows base; sodium

hydroxide like pyridine and picoline, and alkaline metal hydroxide; hydrogenation sodium like water oxidization potassium,], or sodium ethylate

Moreover, when using carboxylate ester, alkaline metal alcoholate, such as sodium ethylate, can be used.

- these reaction auxiliary agent is indicated to be by formula [IV] (3R) -- 0.9-1.1Eq 0.01-2.0Eq can usually be preferably used to out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in.

in addition, - shown by the formula [IV] (3R) -- out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in can be obtained by the following methods.

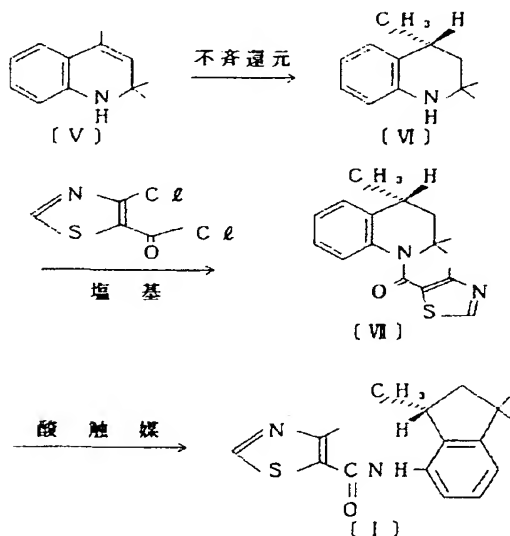
i)

How to carry out optical division of out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in using optical activity carboxylic acid.

ii)

How to carry out optical division of out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in using an optical division column.

Furthermore, this invention compound can also be manufactured according to the following equation.



The above-mentioned reactions are after asymmetric reduction and a base (0.01-2.0Eq usually to the compound shown by formula [VI]) about the compound shown by formula [V].

As an example of an acid catalyst, sulfuric acid, Lynn acid, polyphosphoric acid, Lewis acid, etc. are mentioned, and the quantity can be used from 0.001Eq to an overlarge to the acyltetrahydroquinoline derivative shown by formula [VII].

It has the sterilization activity which each of these invention compounds obtained in this way is new, and was excellent.

It has the prevention-of-the-breeding-and-extermination power which was excellent to especially disease bacteria of various plants, and is useful as a disinfectant for plantation arts.

In using this invention compound as a disinfectant for plantation arts, this compound may be used as it is, but in order to validate distribution in the scene for use of an active ingredient, it is desirable to add an auxiliary agent according to a usual state method, and to use it in forms, such as an emulsion, wettable powder, and a powder agent.

as the solvent which is one of the auxiliary agents in the disinfectant for these invention plantation arts -- for example

Water,

Alcohol (methyl alcohol, ethyl alcohol, an ethylene glycol, etc.)

Ketone (acetone, methyl ethyl ketone, cyclo hexanone, etc.)

Ether, such as ethyl ether, dioxane, and cellosolve

Fatty series hydrocarbon (kerosene, kerosene, fuel oil, etc.)

Aromatic hydrocarbon (benzene, toluene, xylene, solvent naphtha, methylnaphthalene, etc.)

Halogenation hydrocarbon (dichloro ethane, trichloro benzene, carbon tetrachloride, etc.)

Acid amide (dimethylform amide etc.)

Ester (ethyl acetate, butyl acetate, glycerin ester of fatty acid, etc.)

Nitrile (aceto nitrile etc.) is suitable,

One sort or two sorts or more of these mixtures are used.

Moreover, it is an extender,

Clay, such as kaolin and a bentonite

Talc, such as talc and a leaf wax stone

Mineral powder, such as oxides, such as diatomite and white carbon

Vegetable powder, such as soybean powder and carboxymethyl cellulose (CMC), etc. is suitable,

One sort or two sorts or more of these mixtures are used.

Moreover, you may use a surface-active agent as a spreading agent, a distributed agent, an emulsifier, and an osmosis agent.

as the surface-active agent -- for example

Non-ion system surface-active agents (poly oxy ethylene alkyl allyl ether, poly oxy ethylene sorbitanmonolaurate, etc.),

cation system surface-active agents (alkyldimethylbenzyl ammonium chloride, alkyl pyridinium chloride, etc.),

anion system surface-active agent (alkyl bezel sulfonic acid salt, lignin-sulfonic-acid salt, higher alcohol sulfate),

Both sexes system surface-active agents (alkyldimethylbetaine, dodecylaminoethylglycine, etc.) etc. are mentioned.

These surface-active agents are used as one sort or two sorts or more of mixtures according to a use.

the disinfectant for these invention plantation arts -- the object for use -- in using it in the form of an emulsion in carrying out, what mixed this 10-invention compound 50 part, 10-solvent 80 part, and 3-surface-active agent 20 part in suitable proportion is used as an undiluted solution, and on the occasion of use, it dilutes to predetermined concentration with water, and carries out the object for use of this by methods, such as spraying.

Moreover, in using it in the form of wettable powder, 5-80 copies of these invention compounds and 10-90 copies of extenders, and 1-20 copies of surface-active agents are mixed in suitable proportion, and it uses this mixture, diluting it with water etc. like the case of an emulsion.

Moreover, in using it in the form of a powder agent, it usually uses what mixed uniformly 1-5 copies of these invention compounds with 95-99 copies of extenders, such as kaolin, a bentonite, and talc.

Moreover, the disinfectant for these invention plantation arts can also be used, mixing with other activity ingredients which do not check the sterilization effect of this active ingredient, for example, a disinfectant, an insecticide, a miticide agent, etc.

The method for use of the disinfectant for these invention plantation arts can apply all for foliage spraying and water surface use suitably.

In foliage spraying, it usually dilutes with water so that an emulsion or 10-1000 ppm of wettable powder agents may be included, and it should just carry out the object for 10-500L use of this per 10a.

[Case of the operation]

Next, although a case of the operation is given and this invention is explained still more concretely, this invention is not limited to the following cases of the operation, unless the summary is exceeded.

A "part" shows a "weight part" the right and the following.

Moreover, each of these invention compounds compounded in the example of manufacture checked the structure by ultimate analysis, IR spectrum, a NMR spectrum, X ray diffraction, etc.

Moreover, optical purity was computed using HPLC for optical isomer separation.

The example 1 of manufacture

N-[(3R) -- -- composition of 1, 1, and 3 trimethyl -4- indanyl]-4- methylthiazole -5- carboxylic amide

Heating flowing back of out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in (233g) and the t- tartaric acid (100g) was melted and carried out into methanol (200ml) for 2 hours.

The salt which cool(ed) to room temperature and deposited was filter(ed).

This salt was re-crystallized further 3 times with methanol.

the obtained salt -- sodium hydroxide solution -- alkalinity -- carrying out -- ether extraction -- condensing (3R) -- - - - out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in (40g, 96% of optical purity, [alpha] D25=-33.4 degree (CHCl3, C= 1.21)) was obtained.

this (3R) - -- 4- methylthiazole -5- carboxylic acid chloride (20.0g) was added to out 1, 1, and 3 trimethyl -4- amino in (18g, 96% of optical purity), and the ethyl acetate (200ml) solution of triethylamine (30.4g) under ice cool, and it was made to react at room temperature overnight

Add and separate water and ethyl acetate in the obtained reaction liquid, and a salt solution washes organic layer.

[alpha] D25=-48.4 degree (CHCl3, C= 1.08)

this N-[(3R) -- - - - which 1, 1, and 3- trimethyl -4- indanyl]-4- methylthiazole 5- carboxylic amide were infinite form solids, and was previously obtained since crystallization was difficult (3R) -- X ray crystal structure analysis was performed about the crystal which carried out 4-chlorophenyl amidating and obtained out 1, 1, and 3- trimethyl -4- amino in.

As a result, solid arrangement became clear [that it is R object] absolutely.

[(3R) -- - - - the physical properties of 1, 1, and 3- trimethyl -4- aminoindanyl]-4 chlorophenyl amide

m.p.:158.5-159.5DEGC

[alpha] D25.0=-34.7 degree (CHCl3, C= 1.02)

The example 2 of manufacture

N-[(3R) -- - - - composition of 1, 1, and 3- trimethyl -4- indanyl]-4- methylthiazole -5- carboxylic amide

The mobile phase (hexane: iso propanol = 9:1) separated N-(1, 1, 3- trimethyl -4- indanyl) -4- methylthiazole -5- carboxylic amide into both enantiomeric isomers using the column for chiral cell OD optical isomer part acid.

N-[(3R) made into the purpose -- - - - 1, 1, and 3- trimethyl -4- indanyl]-4- methylthiazole -5- carboxylic amide were elude(ed) as a back appearance peak, and showed the following specific luminous intensities.

[alpha] D25.0=-50.4 (CHCl3.C=0.98, 100% of optical purity)

The example 1 of a tablet

N-[(3R) -- - -- pulverization mixture of the surface-active agent 15 part which makes 1, 1, and 3-trimethyl -4- indanyl]-4- methylthiazole -5- carboxylic amide 23 parts and diatomite 75 part, and makes alkyl benzenesulfonic acid the main ingredients was carried out uniformly, and the wettable powder agent was obtained.

The example 2 of a tablet

N-[(3R) -- - -- pulverization mixture of 40 parts, white carbon 13 part, diatomite 47 part, and the "SORUPORU" 5039(Toho Chemical Industry [Co., Ltd.] Co., Ltd. trademark, surface-active agent which makes the main ingredients poly oxy ethylene alkyl aryl ether sulfonate) 3 part was uniformly carried out for 1, 1, and 3- trimethyl 4- indanyl]-4- methylthiazole -5- carboxylic amide, and the wettable powder agent was obtained.

Next, the example of an examination is given and the usefulness as a disinfectant for plantation arts of this invention compound is clarified.

In addition, test compound No. in the following examples of an examination corresponds to compound No. described in table -1 about the comparison compound table -2 about this invention compound, respectively.

Table - 1

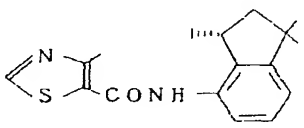
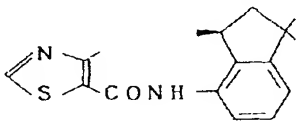
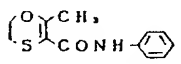
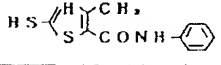

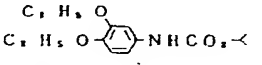
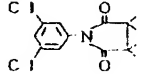
| 化合物番号 | 化 学 構 造 式 | 備 考 |
|-------|---|-----|
| 1 |  | R 体 |
| 2 |  | S 体 |

Table - 2

| 化合物記号 | 化 学 構 造 式 | 備 考 |
|-------|---|--------------------------|
| A |  | カルボキン 市販殺菌剤 |
| B |  | DE 2132392号 公報記載化合物 |
| C |  | 特開昭58-140054号 公報記載化合物 |
| D |  | 特開昭58-126856号 公報記載化合物 |
| E |  | プロシミドン 市販殺菌剤 |

The example 1 of an examination

The cucumber gray mold disease controlling effect examination of medicine susceptibility

The wettable powder agent which prepared the compound shown in the cucumber (kind: four leaves) of the cotyledon term raised in the pot of 6cm of diameters table -1 and table -2 like the example 1 of a tablet was diluted to predetermined concentration with water, and foliage spraying was carried out at a 10ml [per one pot] rate.

Atomizing inoculation of the gray mold disease bacteria (*Botrytis cinerea*) of medicine susceptibility was carried out after drying of the medical fluid style, and the late-coming illness state maintained at the humid room of 23DEGC was investigated for after-inoculation four days.

The investigation method was based on the following method.

namely, the degree of onset of a disease asked for the onset-of-a-disease area rate of the investigation leaf, it was boiled to that extent, responded, was classified into the index of 0, 1, 3, and 5, investigated n0 leaf corresponding to each onset-of-a-disease index, n1, n3, and n5, and computed them at a following ceremony. (n is the number of investigation all leaves)

| 発病指数 | 発 病 面 積 歩 合 |
|------|-------------------|
| 0 | 無 発 病 |
| 1 | 葉面積の 1 / 4 程度まで発病 |
| 3 | " 1 / 4 ~ 1 / 2 " |
| 5 | " 1 / 2 以上発病 |

The degree of onset of a disease

$$= \frac{0 \times n_0 + 1 \times n_1 + 3 \times n_3 + 5 \times n_5}{n}$$

controlling value was computed from the following formula.

Prevention-of-the-breeding-and-extermination value (%) = [(the degree of onset of a disease of a non-processed division) - (degree of onset of a disease of a processing division)] / (degree of onset of a disease of non-processed division) x100

A result is shown in table -3.

Table - 3

| 供試化合物No | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値 (%) |
|---------|-----------------|---------|
| 1 | 20 | 100 |
| 2 | 20 | 0 |
| A | 500 | 0 |
| B | 500 | 0 |
| C | 500 | 0 |
| D | 500 | 0 |

The example 2 of an examination

The cucumber gray mold disease controlling effect examination of drug resistance

The wettable powder agent prepared like the example 1 of a tablet to the cucumber (kind: four leaves) of the cotyledon term raised in the pot of 6cm of diameters was diluted to predetermined concentration with water, and foliage spraying was carried out at a 10ml [per one pot] rate.

Atomizing inoculation of the gray mold disease bacteria (*Botrytis cinerea*) of drug resistance was carried out after Inui of the medical fluid style, and the late-coming illness state maintained at the humid room of 23DEGC was investigated for after-inoculation four days.

The investigation method was based on the following method.

namely, the degree of onset of a disease asked for the onset-of-a-disease area rate of an investigation leaf, it was boiled to that extent, responded, was classified into the index of 0, 1, 3, and 5, investigated n0, n1, n3, and n5 leaves corresponding to each onset-of-a-disease index, and computed them at a following ceremony. (n is the number of investigation all leaves)

| 発病指数 | 発病面積歩合 |
|------|---------------|
| 0 | 無発病 |
| 1 | 葉面積の1/4程度まで発病 |
| 3 | " 1/4 ~ 1/2 " |
| 5 | " 1/2 以上発病 |

The degree of onset of a disease

$$= \frac{0 \times n_0 + 1 \times n_1 + 3 \times n_3 + 5 \times n_5}{n}$$

controlling value was computed from the following formula.

controlling value (%) = [(the degree of onset of a disease of a non-processed division) - (the degree of onset of a disease of a processing division)] / (the degree of onset of a disease of a non-processed division) x100

A result is shown in table -4.

Table - 4

| 供試化合物No. | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値 (%) |
|----------|-----------------|---------|
| 1 | 2 0 | 1 0 0 |
| 2 | 2 0 | 0 |
| A | 5 0 0 | 0 |
| B | 5 0 0 | 0 |
| C | 5 0 0 | 0 |
| E | 5 0 0 | 0 |

The example 3 of an examination

The rice sheath blight disease controlling effect examination

The wettable powder agent prepared like the example 1 of a tablet to the rice (kind: Japanese fine) of the 3-4 leaf term raised in the pot of 6cm of diameters was diluted to predetermined concentration with water, and foliage spraying was carried out at a 10ml [per one pot] rate.

Atomizing inoculation of the bacillus system soil suspension of sheath blight disease bacteria *Rhizoctonia solani* (*Rhizoctonia solani*) cultivated by YG culture medium is carried out after drying of the medical fluid style.

A result is shown in table -5.

controlling value (%) = [(onset-of-a-disease index per non-processed division 1 leaf) - (onset-of-a-disease index per processing division 1 leaf)] / (the number of onset-of-a-disease towns per non-processed division 1 leaf) x100

Table - 5

| 供試化合物No. | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値 (%) |
|----------|-----------------|---------|
| 1 | 50 | 100 |
| 2 | 50 | 60 |

The example 4 of an examination

The wheat rust disease controlling effect examination

The wettable powder agent prepared like the example 1 of an examination to wheat (kind: agriculture and forestry No. 61) of the 1-2 leaf term raised in the pot of 6cm of diameters was diluted to predetermined concentration with water, and foliage spraying was carried out at a 10ml [per one pot] rate.

After carrying out atomizing inoculation of the spore suspension liquid which pulverize(ed) and obtained wheat from which it suffered to wheat rust disease bacteria (*Puccinia recondita*) after drying of the medical fluid style and maintaining at the humid room of 22DEGC for 15 hours, it was left for seven days in the tank in a greenhouse.

Evaluation assessed the rate of a lesion area ratio of each leaf, and computed prevention-of-the-breeding-and-extermination value by the following formula.

A result is shown in table -6.

controlling value (%) = [(average lesion area ratio of a non-processed division) - (average lesion area ratio of a processing division)] / (average lesion area ratio of a non-processed division) x100

Table - 6

| 供試化合物No. | 有効成分濃度 (ppm) | 防除値 (%) |
|----------|-----------------|---------|
| 1 | 50 | 100 |
| 2 | 50 | 72 |

[The effect of invention]

It has the sterilization activity which this invention compound is new and was excellent.

For example, sheath blight disease of a rice (*Rhizoctonia Solani*),
The various rust diseases of wheat (*Puccinia recandita*),
snow mould (*Typhula Incarnate*, *T.isnikariensis*),
leaf blight, such as grass and grass (*Rhizoctania Solani*),
The gray mold disease of various crops (*Botrytis cinerea*),
Rice blast (*Pyricularia oryzae*) of a rice
powdery mildew disease (*Erysiphe graminis*) of various crops

It has a powerful sterilization effect to bacteria nuclear disease (*Sclerotinia sclerotiorum*) of various crops etc.

It has very high activity also to the bacillus which shows tolerance to a benzimidazole thiophanate system disinfectant and an annular imide system disinfectant also to the bacillus of susceptibility to a gray mold disease especially, and is useful as a disinfectant for plantation arts.

Moreover, although this invention compound has perviousness to a plant, they are not accepted, and since the toxicity over men and beasts or fishes of most damage actions to a plant is also low, they are very useful for vegetable disease prevention of the breeding and extermination.

Applicant
Mitsubishi Kasei Corp.
Representative
Patent attorney
Hasegawa 1
(One others)